FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N° 451

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Anne-Marie NOBLE née NOAL

le 12 avril 1938 à Paris (12e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE HODGKIN ET DES DIFFERENTS SCHEMAS THERAPEUTIQUES RECENTS

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1966 N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Anne-Marie NOBLE née NOAL

le 12 avril 1938 à Paris (12e)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE HODGKIN ET DES DIFFERENTS SCHEMAS THERAPEUTIQUES RECENTS

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Mari, qui par son amour a su me conduire sur ce long chemin, dont ce travail marque une étape.

A mes Enfants, toute ma tendresse.

A ma Mère, qui par son dévouement et ses sacrifices depuis ma plus tendre enfance, m'a permis de réaliser ces longues études.
C'est à elle seule, en effet, que je dois tout,
Qu'elle trouve ici ma reconnaissance sans limite.

A ma Belle-Mère, toute ma considération filiale.

A toute ma famille.

A mon Mari, qui par son amour a su me conduire sur ce long chemin, dont je travail marque une étape.

A mes Enfants, toute ma tendresse.

A ma Mère, qui par son dévouement et ses nuits-
Mises depuis ma plus tendre enfance, n'a permis
de réaliser ces longues études.
C'est à elle seule, en effet, que je dois tout,
Qu'elle trouve ici ma reconnaissance sans li-
mite.

A ma Belle-Mère, toute ma considération
filiale.

A toute ma famille.

A notre Maître Monsieur le Professeur Jean BERNARD qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Le temps passé dans son Service nous a appris non seulement la clinique et la thérapeutique, mais aussi, par son exemple, il a su nous montrer la grandeur du rôle du Médecin auprès des malades.

Il nous a enseigné combien il faut toujours garder l'espoir et savoir le faire partager coûte que coûte au patient.

Nous avons compris auprès de lui ce qu'est un grand Patron et un grand Médecin.

Nous aurons toujours présent à l'esprit son enseignement vivant lorsque nous serons auprès d'un malade.

Que Monsieur le Professeur Jean BERNARD veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BESSIS.

Avec toute ma respectueuse considération.

A nos Maîtres dans les hôpitaux chez qui nous avons été stagiaire :

Monsieur le Professeur FEVRE,
Monsieur le Professeur G. DREYFUS.
Monsieur le Professeur POILLEUX,
Monsieur le Docteur MOUSSOIR
Monsieur le Docteur FAQUET,
Monsieur le Docteur NARDI,
Monsieur le Professeur CATHALA,
Monsieur le Professeur COSTE,
Monsieur le Professeur TURIAF,
Monsieur le Docteur JAMAIN,
Monsieur le Professeur MERKLEN

A nos Maîtres d'Externat :
Monsieur le Docteur SEILLE,
Monsieur le Professeur VILAIN,
Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

I - INTRODUCTION

Au cours d'un symposium, qui s'est tenu à Paris en 1965 ⊕ et qui a réuni les spécialistes mondiaux de la Maladie de Hodgkin, on s'est penché sur le problème des longues survies obtenues, sur la délicate question du classement clinique de ces adénopathies et surtout sur les modalités des différents traitements anciens ou récemments mis au point.

Notre Maître, Monsieur le Professeur Jean BERNARD, nous a proposé comme sujet de travail, de faire une synthèse, à la lumière de ce qui avait été dit lors de cette rencontre, des progrès réalisés dans le cadre de cette affection qui reste malgré tout, encore un grand sujet de discussion.

Dans un premier temps nous décrirons la maladie de Hodgkin telle que nous l'ont enseignée nos Maître de la Faculté.

Nous envisagerons ensuite les différentes classifications cliniques proposées, et nous verrons les modifications ou les compléments qu'apportent à celles-ci l'histologie et la lymphographie.

Ensuite, nous étudierons le pronostic de la Maladie, nous basant sur des statistiques mondiales.

⊕ - La Radiotherapie de la Maladie de Hodgkin.
Symposium international organisé par la Société Française d'Hématologie et la Société Française d'Electroradiologie Médicale - Paris 1965 - In : N.R.F. Hemat., 6, n° 1, 1966.

Enfin, nous considérerons les différentes thérapeutiques : radiothérapie, électronthérapie, lymphographie au lipiodol radio-actif, chimiothérapie et association radiothérapie-chimiothérapie.

A la fin de cette étude nous essayerons de voir quel est l'apport de ces nouvelles techniques et dans un dernier paragraphe nous concluerons, sans avoir toutefois la prétention de vouloir émettre des avis définitifs, ce qui est impossible lorsque l'on considère un sujet aussi délicat et encore plein d'inconnues tel que celui de la Maladie de Hodgkin.

I - LA MALADIE DE HODGKIN

MALPIGHI, en 1666 décrivit une maladie dans laquelle "le tissu lymphoïde et la rate avaient l'apparence d'amas de grappes" et Thomas Hodgkin en 1832 rapporte l'observation de plusieurs malades présentant les mêmes particularités; il donna son nom à ce genre d'affections. C'est cependant Samuel WILKS, en 1856, qui, le premier, donne une description claire de ce syndrome. Plus tard, KUNDRAT (1893) précisa l'aspect du lymphosarcome et STERNBERG (1898), REED (1902), LONGCOPE (1903) et d'autres auteurs décrivirent en détails les images microscopiques qui furent acceptées comme caractéristiques de la maladie de Hodgkin.

Cette affection est définie par des lésions anatomiques et des signes cliniques particuliers.

A - Lésions anatomiques :

Elles sont représentées par une atteinte particulière du réticulum des organes lymphopoïétiques avec :

- granulome
- cellules de STERNBERG, qui sont spécifiques de la maladie, avec leur noyau polyploïde, leurs nucléoles, leur cytoplasme très étendu et vacuolaire,
- fibrose.

B - Signes cliniques :

Polymacro-adénopathie qui peut revêtir plusieurs types :

1 - Adénopathie externe isolée, révélatrice, souvent cervicale inférieure (1/3 inférieur de la chaîne carotidienne, creux sus-claviculaire), unilatérale. A l'examen, si celui-ci est précoce, cette adénopathie semble unique. Ces principaux caractères sont les suivants : de la grosseur d'un oeuf ou d'un marron, ferme, bien limitée, sans périadénite, mobile, indolore. Le reste de l'examen est négatif à ce stade, en particulier absence de fièvre, de fatigue, et d'autres adénopathies superficielles ou profondes.

2 - Poly-macroadénopathies fébriles, le type le plus habituel :

a - Externes : Ces adénopathies sont remarquables par leur siège ; les plus précoces, les plus importantes sont cervicales inférieures et axillaires. Ce syndrome cervico-axillaire est assez typique. Plus rarement et tardivement elles sont inguinales. De plus, ces adénopathies sont asymétriques et irrégulières.

Leurs caractères locaux : Typiquement l'adénopathie hodgkienne est volumineuse, déformant les traits, pouvant atteindre le volume d'un poing, polyganglionnaire, (faite de ganglions inégaux, gros ou petits), ferme, non ramollie, ne suppurant pratiquement jamais, non douloureuse (sauf exception), libre sous la peau et sur les plans profonds. Cependant, les ganglions peuvent être accolés entre eux par un certain degré de périadénite.

L'extension se fait d'un groupe à l'autre de façon irrégulière. L'assymétrie, l'inégalité, la dysharmonie des atteintes ganglionnaires sont caractéristiques de la maladie.

b - Profondes : Les adénopathies médiastinales sont plus fréquentes qu'au cours des autres maladies ganglionnaires. Un syndrome cervico-médiastinal, axillo-médiastinal oriente fortement le diagnostic. Ces adénopathies sont souvent latentes, parfois révélées par des troubles fonctionnels. Il en est de même des adénopathies rétropéritonéales. Nous

verrons à ce sujet l'importance que prend alors la radiographie et surtout la lymphographie.

La splénomégalie, fréquente mais non constance, est généralement modérée, régulière et non douloureuse.

La fièvre est extrêmement fréquente dans cette forme, souvent d'aspect ondulant ou récurrent. Cette récurrence peut être régulière ou non. Des périodes fébriles sont inégales dans leur aspect et dans leur forme (fièvre renittente, intermittente, continue).

Au cours des périodes dites apyrétiques, la température reste souvent subnormale seulement. Souvent pendant de grandes périodes elle reste sans changement. Parfois, elle échappe à toute description. Quelques fois, cette fièvre est bien supportée, assez souvent le malade est asthénique et amaigri.

Cette poly-macroadénopathie fébrile peut être accompagnée d'un prurit intense, et de diverses manifestations cutanées ; par des localisations pleuro-pulmonaires, osseuses, nerveuses, qu'il faut rechercher en faisant l'examen complet du malade.

3 - Manifestations cutanées et viscérales initiales : Elles peuvent être révélatrices, prédominantes, parfois longtemps isolées.

a - Le prurit est inconstant, parfois précoce, localisé ou le plus souvent généralisé. Il peut être féroce, intense, isolé ou associé à un prurigo, à des plaques de lichénification, à des érythèmes divers, à des érythrodermies. Plus rarement, on retrouve une granulomatose cutanée qui peut se présenter sous forme de tumeurs ou d'infiltrats en nappe.

b - Les pleurésies sont en général séro-fibrineuses, leur formule étant lymphocytaire ou bigarée. Elles sont uni ou bilatérales, souvent rebelles. Les localisations pulmonaires sont tantôt de type broncho-pneumonique, tantôt massives, ressemblant à un cancer du poumon.

c - Au niveau des os les lésions sont surtout vertébrales, parfois sternales. Elles peuvent atteindre de multiples territoires, et sont souvent révélées par des phénomènes de compressions nerveuses, ou des déformations rachidiennes ou sternales. Parfois elles restent latentes d'où le grand intérêt de la radio systématique. Les images observée sont : des érosions, des foyers en plein os à type de géodes, soufflures, tassements vertébraux, fractures.

d - Les paraplégies et les autres troubles nerveux sont en général dus à la compression lente de la moelle par les vertèbres altérées, ou par l'infiltration granulomateuse de l'espace épidural.

L'évolution est souvent grave.

e - Parfois on retrouve isolées des localisations gastriques (sténose du pylore), ou intestinales (diarrhées, occlusions, hémorragies), sous le nom de "formes abdominales", on décrit des formes fébriles imputées à l'atteinte des ganglions abdominaux profonds. Les symptômes principaux sont : la fièvre, les troubles digestifs, la splénomégalie, la cachéxie, et la leucopénie.

Voyons maintenant les éléments du diagnostic positif :

1 - La cuti est souvent négative, mais pas toujours sur 100 Hodgkin et 100 tuberculoses on trouve :

cuti -	70 Hodgkin	0	Tuberculose
cuti +	26 Hodgkin	12	Tuberculoses
cuti ++	4 Hodgkin	88	Tuberculoses.

2 - Formule sanguine : Elle n'est pas leucémique. L'anémie est nulle ou modérée. La Polynucléose neutrophile est nette. L'éosinophilie est fréquente. La lymphopénie est marquée. La monocytose est présente ainsi que la thrombocytose. Ces caractères ne sont pas constants.

3 - La ponction de rate ou de moëlle, ramène souvent des cellules de STERNBERG.

4 - La ponction ganglionnaire permet le plus souvent de poser le diagnostic et c'est sur ce critère qu'ont été établis les diagnostics des malades dont il sera question plus loin.

5 - La biopsie ganglionnaire doit porter sur un ganglion de moyenne dimension. Dans les cas typiques elle montre : une perte de l'architecture ganglionnaire, des plages de cellules de STERNBERG, un granulose polymorphe avec de nombreux éosinophiles, une fibrose précoce, un polymorphisme régional.

Le diagnostic différentiel est très complexe étant donné le polymorphisme de la maladie de **Hodgkin.**

Devant un tel syndrome, on peut évoquer aussi bien une tuberculose pulmonaire, ganglionnaire, ou splénique. Une sarcoïdose, une leucémie chronique lymphoïde, une maladie de BRYLL-SYMMERS, une adénite virale, ou chronique, une mononucléose infectieuse, une leucémie aigüe.

Les manifestations cutanées peuvent rappeler les érythrodermies, le mycosis fongoïde ou les autres hématodermies.

Les localisations nerveuses peuvent simuler une pachyméningite, une tumeur médullaire.

Les syndromes digestifs rappellent l'ulcère ou le cancer de l'estomac.

Les formes fébriles pures posent un diagnostic avec la fièvre typhoïde, la brucellose, l'endocardite lente, le cancer abdominal latent.

En fait le diagnostic différentiel fait passer en revue une grande partie de la pathologie générale.

Classiquement l'évolution spontanée de la maladie est discontinue, avec alternance de périodes évolutives et de périodes de rémission, irrégulière, capricieuse, désordonnée, n'obéissant à aucun rythme, chronique, s'étalant habituellement sur plusieurs années, progressive, fatale. Nous verrons en fin de cette étude si l'on doit garder encore de nos jours une attitude aussi pessimiste.

oOo

Après ce bref rappel des principaux signes cliniques de la maladie de Hodgkin, la première question qui se pose est celle du mode de début de cette affection. Deux postulats sont en présence :

1 - La maladie est-elle d'emblée généralisée, ou existe-t-il un foyer initial ?

En 1925 déjà, GILBERT de Genève, affirma que la maladie de Hodgkin était souvent localisée à son début. Les quelques résultats favorables obtenus par la cure chirurgicale, plaidaient aussi en faveur de cette hypothèse.

Si au début du siècle la recherche de la porte d'entrée a fait l'objet d'importants travaux, cette recherche est maintenant négligée. Cependant dans certains cas, il semble qu'elle puisse apporter des renseignements utiles. Ainsi pourrait-on, selon les sièges réciproques de la porte d'entrée et du premier ganglion exteriorisé, préciser le caractère unifocal ou bifocal d'emblée de la maladie. Maladie unifocale en cas d'entrée anale avec explosion inguinale, entrée mammaire et adénopathie axillaire, entrée amygdalienne et adénopathie cervicale supérieure. Maladie probablement bifocale d'emblée dans les cas très fréquents de début sus-claviculaire gauche, si l'on admet la porte d'entrée digestive avec ganglion primaire sur la face latérale gauche de L_2-L_3 et ganglion métastatique cervical inférieur gauche via le canal thoracique.

Un autre problème est celui des modes et voies d'extension. Ce sujet est mal connu, et ceci est curieusement accepté par les meilleurs observateurs. Mais ce manque de connaissances rend difficile l'établissement d'une thérapeutique rationnelle. Dix fois dans la série considérée par Monsieur le Professeur Jean BERNARD et Coll., il existait des adénopathies initiales médiastinales, deux fois elles étaient associées à une atteinte lombo-abdominale certaine. De telles observations montrent que la notion de barrière diaphragmatique est toute relative. D'autre part, les troubles de la circulation lymphatique, moins marqués dans la maladie de Hodgkin, que dans les autres sarcomes,

et les métastases ganglionnaires, rendent compte à un stade tardif des oedèmes et des envahissements lymphatiques rétrogrades.

oCo

Quelle est la notion moderne d'évolutivité de la maladie de Hodgkin ..Il est possible de distinguer deux grandes formes évolutives. Les formes dociles qui sont très sensibles à la thérapeutique, et capables de longues rémissions, les formes indociles qui sont rebelles à la thérapeutique, ou ne sont que très partiellement et très passagèrement sensibles. La durée de la première rémission induite par le traitement sépare ces deux formes et a une très grande valeur pronostique. L'analyse permet de reconnaître aux formes dociles certains caractères particuliers : ce sont en général des formes ganglionnaires pures. Dans les cas les plus favorables, la maladie débute dans un territoire où elle paraît contenue. Les adénopathies cervicales supérieures sont à ce titre privilégiées, les adénopathies médiastinales sont parfois longtemps isolées, tandis que les débuts inguinaux sont graves, et les débuts abdominaux plus graves encore du fait de la diffusion par les grandes voies lymphatiques ascendantes.

Il semble donc que du point de vue clinique il faille distinguer deux formes différentes au moins. Voyons les différentes classifications cliniques proposées par les spécialistes de la question et les nuances qu'il faut y apporter si l'on considère les données de l'histologie et celles de la lymphographie.

II - CLASSIFICATIONS CLINIQUES

Les éléments permettant cette classifications sont anatomiques (macroscopiques, topographiques et histologiques), cliniques et biologiques.

GRAVER (1947) a le premier insisté sur l'intérêt de diviser les maladies de Hodgkin en trois formes : précoce, généralisée et évoluée. Puis, V. PETERS (1950) a donné davantage de précisions en définissant ses stades I, II, III.

Puis fut introduite la notion de signes généraux. Mais cette classification bien que clinique reste sujette à bien des discussions.

Ainsi, certains considèrent que le stade I est l'atteinte d'un seul ganglion, d'autres le définissent comme l'atteinte clinique d'une seule région. JELLIFFE et THOMSON (1955) rangent les formes rétropéritonéales dans le stade III, même lorsqu'il n'y a pas d'atteinte sus-diaphragmatique. De même, l'existence de signes généraux est suffisante pour classer le malade en stade III pour ces mêmes auteurs. EASSON (1963) donne une classification à deux degrés. KAPLAN (1964), lui, propose une classification en cinq stades, après un examen clinique extrêmement soigneux, un interrogatoire très poussé, des examens complémentaires systématiques.

Il distingue :

- un stade 0 : Aucune adénopathie n'est cliniquement décelable, la biopsie ayant été une exérèse complète.
- stade I : Maladie localisée à un seul groupe ganglionnaire et aux structures voisines, sans signes généraux.

- stade II : Maladie atteignant plus d'une région ganglionnaire, mais situées du même côté du diaphragme.
  Sous-groupe IIA : sans signes généraux ;
  Sous-groupe IIB : avec signes généraux.
- stade III : Envahissement ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, avec même distinction pour les sous-groupes A et B.
- stade IV : Atteinte d'un des organes suivants : moëlle osseuse, os, parenchyme pulmonaire, plus d'une lésion cutanée ou sous-cutanée, tube digestif, système nerveux central.

VERA PETERS donne à peu près le même classement :

- Stade I : Atteinte d'un seul groupe ou d'un seul territoire lymphatique ;
- Stade II : Atteinte de deux ou trois territoires lymphatiques contigus.
  A : sans signes généraux,
  B : avec signes généraux.
- Stade III : Atteinte de 2 territoires lymphatiques, ou plus, non contigus.

JELLIFFE et THOMSON, en 1955, donnent la classification suivante :

- Stade I : Envahissement d'un seul territoire lymphatique superficiel ou médiastinal;
- Stade II : Foyers multiples (superficiels ou médiastinaux, comme au stade I), au-dessus ou au-dessous du diaphragme, dans les creux (excepté intra-abdominal).
- Stade III :
  a - Généralisé au-dessus ou au-dessous du diaphragme,
  b - Extension intra-abdominale,
  c - Envahissement des organes non lymphatiques (os, parenchyme pulmonaire, système nerveux),
  d - Signes généraux propres à la maladie de Hodgkin, (lassitude, amaigrissement, transpiration, fièvre, prurit, altération sanguine).

Cette classification ne s'applique pas à la maladie de Hodgkin d'origine cutanée.

Mais peut-on fonder un classement uniquement sur la clinique, n'est-il pas raisonnable de tenir compte aussi de l'histologie ?

Le choix du ganglion à étudier doit être fait par le médecin et le chirurgien, il ne doit être ni trop jeune, ni trop ancien, ni trop petit.

La grande faiblesse des classements histologiques vient de la grande diversité des localisations des adénopathies hodgkiniennes qui peuvent avoir un aspect différent suivant le territoire d'où le ganglion provient. Le classement que PARKER et JACKSON avaient donné n'a plus que peu d'intérêt de nos jours.

Classement de PARKER et JACKSON (1947) :

- Le paragranulome de Hodgkin : prédominance de lymphocytes, rareté des cellules de STERNBERG.
- Le granulome de Hodgkin : type classique de description.
- Le sarcome de Hodgkin : prédominance de cellules de STERNBERG, peu de lymphocytes. Forme de passage entre la maladie de Hodgkin et le réticulo-sarcome ganglionnaire.

Le classement de LUKES paraît plus adapté aux faits observés.

Classement de LUKES (1966) : Il donne six variétés d'après les caractéristiques histologiques prédominantes.

a - La forme lymphocytaire et/ou histiocytaire : prolifération prédominante de lymphocyte, mais présence d'histiocytes en nombre variable. Deux variétés : nodulaire et diffuse.

b - La forme scléro-nodulaire est caractérisée par la présence de travées de collagène. Parfois la sclérose est très importante.

c - La forme mixte, tous les types cellulaires sont représentés, associés à de la fibrose.

d - La forme fibreuse diffuse peut s'accompagner d'une diminution marquée des lymphocytes et en général d'une grande quantité de cellules de STERNBERG.

e - La forme réticulaire : très nombreuses cellules de STERNBERG parfois très atypiques.

Deux questions se posent : Ces aspects histologiques si divers représentent-ils une prolifération néoplasique particulière par sa richesse en cellules et en tissu conjonctif, ou s'agit-il au contraire de la traduction histologique d'une réaction immunitaire ? Et quelle est la relation entre ces stades histologiques, puisque comme le montre cette classification, il y a une certaine tendance évolutive d'une forme riche en lymphocytes vers une forme pauvre avec fibrose diffuse et prolifération prédominante de cellules de STERNBERG, et les stades cliniques ?

Nous allons tenter de répondre premièrement à la seconde question, nous verrons plus loin quelle réponse on peut donner à la première.

FORMES HISTOLOGIQUES	Nbre de MALADES	STADE I %	STADE II %	STADE III %
LYMPHO ET HISTIO.				
- NODULAIRE	23	78	9	13
- DIFFUSE	40	65	27	8
SCLERO-NODULAIRE	149	36	36	28
MIXTE	97	37	40	23
FIBROSANTE DIFFUSE	47	11	27	62
RETICULAIRE	21	19	38	43
TOTAUX	377	38	34	28

Comme le montre ce tableau, il y a une relation très nette entre la forme lympho-histiocytaire et le stade I de la classification clinique, la forme fibrosante et le stade III, la forme réticulaire avec le stade II et III de la classification clinique de V. PETERS.

D'autres éléments sont importants à considérer :

Les signes généraux, les modifications dites biologiques donnent aussi un élément supplémentaire dans l'appréciation du pronostic, de plus ils représentent le syndrome dit "d'activité évolutive".

Pour V.PETERS et pour KAPLAN les signes généraux sont introduits sous forme de sous-groupes dans les stades cliniques.

Pour EASSON l'existence de signes généraux fait classer toutes les formes en formes généralisées.

S. LAMOTTE-BARILLON et Coll. (1966) précisent, par l'étude de 30 cas personnels de maladie de Hodgkin non traités antérieurement, cette notion :

Ces 30 malades ont tous subi un examen complet et une lymphographie ainsi qu'un bilan clinique. Sur 30 cas, 22 présentaient des adénopathies profondes visibles sur la lymphographie. Sur ces 22 cas : 19 avaient une chute pondérale importante, 13 présentaient de la fièvre, 13 avaient une vistesse de sédimentation accélérée supérieure à 30 mm à la première heure, 10 avaient un taux de α_2 globulines élevé.

D'après ces chiffres, nous pouvons conclure avec les auteurs que la constatation d'une chute pondérale crée une très forte présomption d'adénopathies profondes, mais son absence n'élimine pas cette localisation.

De même, la fièvre est un signe de présomption important pour l'existence de ganglions profonds.

Enfin, sur 22 cas d'adénopathies profondes, la vitesse de sédimentation n'est accélérée que dans la moitié des cas, une vitesse de sédimentation normale ne semble donc pas éliminer la présence d'adénopathies profondes.

En résumé, il semble donc que la perturbation le plus souvent associé à la localisation profonde soit la chute pondérale. Mais l'étude des corrélations entre la présence d'adénopathies profondes d'une part, le syndrome dit évolutif de l'autre, mérite d'être poursuivie.

Quant aux changements des réponses immunitaires, ils sont de deux ordres. La signification des anémies auto-immunes,

pour le diagnostic est discutée. Les variations de l'allergie dite retardée, et par exemple des réactions cutanées à la tuberculine, méritent une attention particulière.

Des rapports sont entrevus entre l'état de ces réactions, le degré de la lymphocytose dans le tissu hodgkinien et le pronostic. Ainsi, la diminution des lymphocytes, associée à une fibrose diffuse et une prolifération des cellules de STERNBERG, peut témoigner d'une réponse immunitaire insuffisante et se voit surtout dans les stades III, avec signes généraux, d'évolution rapide.

La déplétion lymphocytaire rencontrée dans les formes évolutives, semble aussi être en relation avec une déficience immunologique. Inversement, la richesse en lymphocytes des formes lympho-histiocytaire et peut-être aussi des formes sclérosonodulaires, peut expliquer l'absence d'anomalies immunologiques rencontrées dans certains cas. Cependant, la preuve formelle de ces liens entre la variété histologique et les réactions immunologiques n'a pas encore été apportée. Mais s'il s'agit de la traduction histologique d'une réaction immunitaire, le degré de dissémination et le stade clinique de la maladie ne seront pas alors simplement associés à des réactions immunologiques de défense de l'hôte, mais seront alors leurs conséquences directes.

Avant de conclure ce chapître des classifications des adénopathies de HODGKIN, il faut parler d'un examen radiologique, qui donne un paramètre supplémentaire pour l'évaluation du pronostic : la lymphographie.

Ainsi, la lymphographie faite avec certaines précautions (respect des contre-indications : cachexie, insuffisance respiratoire, et dose de lipiodol ne dépassant pas 20 à 22 cm^3 pour une injection bilatérale chez un sujet de 70 kg) ne présente que des risques minimes et apparaît maintenant comme un examen primordial dans le bilan d'un hodgkinien.

BOURDON et Coll. (1966) donnent les résultats suivants :

Alors même que l'examen clinique montre un envahissement ganglionnaire limité à un seul groupe au-dessus du dia-

phragme (donc stade I clinique), la lymphographie révèle un envahissement ilio-lombaire dans 20% des cas.

Ainsi semble justifiée la lymphographie dans le bilan initial d'un hodgkinien.

Dans le stade II on retrouve 45 % d'atteinte profonde, et au stade III BOURDON et Coll. retrouvent 50 % d'atteinte profonde (mais il semble que certains cas aient été classés au stade III à tort, les adénopathies ayant parfois un aspect banal).

LEE (1966) trouve 80 % de lymphographies pathologiques dans sa série de malades.

Il semble donc que les diverses classifications, qui restent un sujet de discussion, ne puissent être prises que comme un schéma commode de travail permettant de fixer pour chaque forme les indications du traitement.

Une classification actuelle devrait tenir compte des atteintes profondes révélées par la lymphographie, et peut-être aussi du type histologique afin de cerner de plus près le problème du pronostic.

En effet, il convient peut-être de distinguer l'extension anatomique de ces atteintes en fonction du nombre de chaînes envahies. Cette notion semble surtout avoir un intérêt thérapeutique pour les formes sous-diaphragmatiques à localisation clinique inguinale et rétro-crurale.

De plus, renouvelée par la lymphographie, l'étude,si longtemps décevante, des voies et modes d'extention, pourrait essayer de résoudre ou au moins de poser correctement d'importants problèmes : rôles respectifs de l'extension par contiguité et de l'extension au long des voies lymphatiques, détermination des zones à irradier en fonction de cette extension lymphatique, caractères, chronologie et conséquences d'une éventuelle invasion sanguine d'une part, et d'autre part, les désordres généraux et biologiques, l'atteinte viscérale , la faible sensibilité aux thérapeutiques.

En conslusion, à la suite de ce symposium la classification clinique suivante a été proposée:

EXTENSION CLINIQUE (N)

- Stade I (Formes localisées) se subdivisant en :
  - I_1 : Une seule région lymphatique envahie,
  - I_2 : Envahissement de deux régions lymphatiques contigues, du même côté du diaphragme.

- Stade II (Formes régionales) :
  - Envahissement de deux régions lymphatiques non contigues, situées du même côté du diaphragme,
  - Plusieurs régions lymphatiques envahies situées du même côté du diaphragme.

- Stade III (Formes généralisées) :
  - Envahissement des territoires lymphatiques situés de part et d'autre du diaphragme (la rate peut être considérée comme un territoire lymphatique pour les besoins de cette classification).

- Stade IV (Formes disséminées) :
  - En plus de l'envahissement lymphatique, atteinte viscérale (foie, poumon, os) qu'elle soit ou non associée à une atteinte lymphatique.

SIGNES GENERAUX

Le chiffre indiquant l'extension ganglionnaire est suivi d'une lettre indiquant l'existence ou l'absence de signes généraux :

A = Absence,

B = Présence.

IV - PRONOSTIC

Il est intéressant d'étudier en fonction de ces différences de classements le pronostic de la maladie de Hodgkin. Depuis la description initiale, la maladie de Hodgkin occupe une place à part dans la nosologie des tumeurs malignes, et la grande variété des formes histologiques reste encore inexpliqués. La valeur pronostique de la classification histologique de JACKSON et PARKER du paragranulome et du sarcome hodgkinien est maintenant généralement reconnue, mais leur relative rareté (de IO à 20 %) en limite la portée.

La classification clinique de PETERS, semble, pour beaucoup, être d'un plus grand intérêt pronostique que la classification histologique, d'autant plus que le paragranulome s'observe plus souvent dans le stade I et le sarcome dans le stade III.

Quels sont les facteurs importants qui permettent d'établir un pronostic ?

Pour JELLIFFE (I966) et pour LUKES et Coll. (I966), le premier facteur semble être l'étendue de la maladie au premier examen, c'est-à-dire le stade clinique I, II, III de la classification adoptée.

Le taux de survie à cinq ans pour le stade I, de la classification de V. PETERS, est de 70 % pour LUKES et Coll.. Pour ce même auteur la survie à cinq ans pour le stade II est de 30 % et de I3 % pour le stade III.

Selon leur propre classification JELLIFFE et THOMSON trouvent des taux légèrement différents. Ainsi 59 % de survie à cinq ans au stade I, 60 % au stade II et 3 % au stade III.

JELLIFFE note un deuxième facteur important : le sexe. Les femmes ont un taux de survie à cinq ans, voisin de 50 %, au contraire, chez les hommes, le taux de survie est inférieur à 20 % dans les tranches d'âge correspondantes. PAPILLON et Coll. (1966) mettent aussi en évidence le rôle du sexe. Dans leur statistique, le taux de survie sans rechute à 10 ans serait plus élevé chez la femme que chez l'homme.

Il faut noter aussi le rôle de l'âge : le pronostic semble moins bon chez l'enfant et chez le sujet âgé. Chez l'adulte jeune, il est en général meilleur.

Bien que certains auteurs semblent le contester, il semble que la forme histologique de la maladie soit un bon élément pour essayer d'évaluer le pronostic. LUKES montre dans ses statistiques que 77 % des survivants à 15 ans présentaient une forme lymphocytaire, histiocytaire et scléro-nodulaire qui permettent donc un bon pronostic.

Si l'on associe la forme histologique au stade clinique, on s'aperçoit que la survie médiane varie de 0,4 an pour les stades III avec fibrose diffuse à 16 ans pour les stades I de forme lymphocytaire et histiocytaire nodulaire. Il est intéressant de noter que les formes histologiques associées à une prolifération lymphocytaire s'observent principalement dans les stades I et ont une survie médiane très longue, tandis que les formes où les lymphocytes sont rares et les cellules de STERNBERG nombreuses, formes avec fibrose diffuse ou forme réticulaire, se voient électivement dans les stades II et ont une survie médiane très faible.

La forme scléro-nodulaire a aussi une très longue survie médiane dans le stade I et un pronostic comparable à celui du paragranulome de JACKSON et PARKER. Dans les stades III, cependant, la survie médiane est à peine plus grande que celle des formes mixtes, fibrosantes, diffuses, réticulaires. L'existence d'une survie médiane aussi longue dans les formes scléro-nodulaire au stade I tend à prouver que cette forme évolue très

lentement. Un autre argument en faveur de l'individualisation de la forme scléro-nodulaire est la fréquence avec laquelle elle se voit dans les atteintes médiastinales représentant une forme régionale de la maladie de Hodgkin. Il y a une relation étroite entre la forme scléro-nodulaire et l'atteinte médiastinale, particulièrement marquée dans le stade I où la survie est longue et l'évolution très lente.

Il semble qu'il faille considérer un cinquième paramètre.

On peut en effet se demander si le comportement des malades traités pour maladie de Hodgkin et survivant à la fin de la cinquième année est le même au cours des années ultérieures selon qu'ils ont ou non présenté des poussées évolutives au cours des cinq premières années suivant le traitement initial. LAUWERS et DANGOT (1966) ont tenté de répondre à cette question. Ils ont considéré 320 cas de maladie de Hodgkin traités à l'Institut BORDET de 1926 à 1950. Il y a donc pour tous un recul d'au moins 10 ans. Sur les 320 cas, 79 survécurent au moins cinq ans. Les auteurs en éliminent 10 dont la description anatomo-clinique prêtait à discussion. Il reste donc 69 malades à étudier.

En classant ces 69 patients, en vie après cinq ans, en deux groupes suivant qu'ils avaient ou n'avaient pas présenté de récidive au cours des cinq premières années écoulées depuis le traitement initial, on trouve 47 malades avec récidive et 22 sans récidive.

Parmi les 47 malades avec récidive, on note :

- 12 stade I, soit 25 %,
- 32 stade II, soit 68 %,
- 3 stade III, soit 7 %.

En suivant l'évolution de ces malades entre la sixième et la dixième année de leur maladie, on constate qu'ils récidivent régulièrement : vingt-neuf récidives sur les 47 cas (67 %) tous ces patients mourant de leur affection. Parmi les 18 malades restant en vie à la fin de la dixième année, beaucoup mourront encore de leur maladie ultérieurement.

Si l'on considère maintenant les 22 malades sans récidive au cours des cinq premières années, on note :

- 16 stade I, soit 72 %,
- 5 stade II, soit 22 %,
- 1 stade III, soit 4 %.

En étudiant ce groupe, on constate que seulement deux malades présentent une récidive ultérieure, entre la sixième et la huitième année. On note qu'un malade est décédé à la sixième année, de cause inconnue.

L'étude de la survie après la dixième année fait aussi apparaître une différence d'évolution suivant qu'il y ait eu ou non récidive pendant les cinq premières années. Ainsi, si l'on établit le bilan pour les deux groupes de malades on trouve :

a - pour les 47 malades en vie à la fin de la cinquième année, mais ayant présenté une récidive au cours de cette période :
  - 40 récidives ultérieures suivies de décès (85 %),
  - 7 malades sont actuellement vivants avec des délais variant de 11 à 20 ans (15 %),

b - pour les 22 patients en vie à la fin de la cinquième année sans récidive, on trouve :
  - 3 cas de récidives ultérieures traitées avec succès (les trois malades ne décédant pas),
  - 2 décès dont la cause n'a pu être précisée.

  On peut donc admettre qu'il y a eu :
  - 5 cas de récidive (23 %),
  - 13 malades sont toujours en vie sans jamais avoir présenté de récidive depuis le traitement,
  - 4 sont décédés de causes intercurentes reconnues.

Au total 17 patients sont donc demeurés indemnes de leur affection après traitement initial (77 %).

Donc, on peut conclure que une récidive dans le courant des cinq premières années doit faire porter un pronostic plus sombre que s'il n'y a pas eu de récidive. Cependant, il faut noter que malgré tout 15 % des malades sont encore en vie, entre 11 et 20 ans, bien qu'ils aient présenté une récidive au cours des cinq premières années.

Un dernier élément pronostic intervient : l'efficacité du traitement.

Ainsi, au total si la variété histologique se situe du côté le moins malin de l'éventail des possibilités et si le stade clinique est IA ou IIA avec une lymphographie normale, le pronostic peut être considéré comme bon. Il peut de plus être amélioré encore si la radiothérapie est assez étendue pour inclure tous les territoires envahis et les territoires adjacents, et si les doses administrées sont assez élevées pour entraîner la stérilisation de la maladie.

On peut donc conclure que les survivants à long terme, dont la maladie n'a pas récidivé après le premier traitement, étaient surtout des stades I et IIA.

Les formes localisées sans signes généraux sont les plus favorables.

La maladie semble de meilleur pronostic chez le jeune adulte et dans le sexe féminin.

Les formes histologiques lymphocytaires, histiocytaires et scléro-noculaires donnent des survies plus importantes que les autres formes.

Enfin, il faut souligner que la radiothérapie intensive des régions envahies et adjacentes prévient la récidive en territoire irradié dans la grande majorité des cas.

On peut donc dire que si il était possible d'irradier d'une manière adéquate toutes les régions envahies au début, la destruction complète de la maladie semblerait possible.

V - TRAITEMENTS

I - Radiothérapie.

Malgré les statistiques décrites précédemment, et qui sont des données récentes, l'évolution inexorablement fatale de la plupart des maladies de Hodgkin a conduit de nombreux cliniciens à adopter une attitude défaitiste, en conséquence nombreux sont les médecins qui préconisent un traitement à visée palliative, même dans les formes localisées.

L'origine de cette attitude thérapeutique conservatrice vient de la conception selon laquelle le processus granulomateux est, dès le départ, multi-focal et disséminé. Diamétralement opposé à ce point de vue est la conception suivant laquelle la maladie de Hodgkin est d'origine unicentrique et s'étend secondairement aux autres structures lymphoïdes, puis dissémine aux viscères, à la moëlle osseuse et ailleurs. Dès lors, l'attitude thérapeutique change et un traitement visant l'extirpation chirurgicale ou radiothérapique des ganglions envahis (traitements essentiellement locaux) guérirait définitivement un certain nombre de cas apparemment localisés. Cependant, il faut noter aussi que si de tels traitements ont donné de longues survies, des cas non traités ou traités de façon inadéquate ont eu aussi une survie étonnamment longue.

Dans les années récentes un certain nombre de faits nouveaux sont survenus qui encouragent à reconsidérer le pronostic.

GILBERT (I939) semble avoir été le premier à préconiser le traitement des maladies de Hodgkin localisées par des fortes doses de rayons X. CHEVALLIER et Jean BERNARD (I932) avaient déjà insisté sur la nécessité de doses de radiations élevées. Puis JELLIFFE et THOMSON (I955) et PETERS (I952) ont poursuivi les recherches. JELLIFFE et THOMSON ont étudié la dose tumoricide en se basant sur les cas dans lesquels il apparaissait une récidive dans les régions déjà traitées, dans ces cas la dose délivrée avait donc été insuffisante : 3.000 rads constitue la dose la plus forte pour laquelle ils ont constaté une récidive. Inversement, ils ont recherché qu'elle était la dose la plus faible pour laquelle on ne constatait aucune récidive locale, dose qui était égale à 3.500, 4.000 rads ; elle fut considérée comme tumoricide dans la maladie de Hodgkin. Délivrer de telles doses sur des volumes de tissus envahis, généralement étendus, impose le recours aux radiations de haute énergie car les réactions cutanées provoquées par les rayons X de 200 KV. sont trop intenses.

L'expérience montre que le traitement par les radiations de hautes énergies à des doses de cet ordre est bien toléré et que les complications réelles sont exceptionnelles.

Un deuxième problème doit être envisagé : doit-on ou non traiter les zones adjacentes non envahies ? La justification d'un traitement prophylactique des aires ganglionnaires adjacentes non envahies dépend du mode de dissémination de la maladie.

KAPLAN (I966), sur son expérience clinique pense que la maladie de Hodgkin s'étend par contiguité, du groupe ganglionnaire envahi au suivant et que les métastases qui sautent un relais, ou surviennent très à distance sont relativement rares. GILBERT fut encore le premier à préconiser cette méthode et Vera PETERS a montré qu'une telle conduite améliorait la survie, dans 7 % des cas de IO ans.

La moutarde à l'azote a aussi été employée comme traitement prophylactique, associée à la radiothérapie locale inten-

sive sur les régions envahies, mais cette thérapeutique ne semble pas avoir eu d'effet sur l'extension de la maladie en bordure du champ d'irradiation, en tous cas sur les cas étudiés par KAPLAN qui a abandonné cette technique.

La radiothérapie de haute énergie a rendu possible l'irradiation prophylactique sur des champs étendus et la valeur de cette attitude fait l'objet d'un essai thérapeutique dans le service du Professeur KAPLAN.

Toutefois, pour appliquer un traitement valable, il faut surtout que le bilan de l'étendue et de l'activité de la maladie soit le plus complet possible.

C'est ainsi qu'un certain nombre d'examens, au premier rang desquels se place la lymphographie, doivent être pratiqués systématiquement. Il faut noter également que pour certains auteurs, en particulier pour ROSENBERG, l'anergie serait un reflet fidèle de l'évolution de la maladie.

A la suite de ce bilan clinique il est possible de faire rentrer le malade dans le cadre d'une classification clinique afin d'établir un protocole de traitement.

Le but des essais thérapeutiques entrepris sur de telles bases est défini en quatre points par KAPLAN (1966) :

1 - Déterminer si l'irradiation prophylactique des régions ganglionnaires non envahies, adjacentes aux régions cliniquement atteintes chez les malades porteurs de lymphomes malins localisés, entraîne une survie prolongée et une rémission plus longue ;

2 - Déterminer si les doses potentiellement curatives de radiations données à des malades atteints de lymphomes malins non localisés, sont plus efficaces que les doses palliatives, en jugeant la longueur de la survie ou de la rémission;

3 - Accumuler le maximum de faits sur l'évolution de ces lymphomes;

4 - Evaluer la tolérance des tissus chez les malades soumis à des irradiations étendues.

- Protocoles de traitement par irradiation seule.

Pour KAPLAN l'irradiation se fait par des rayonnements X de haute énergie. Les territoires cervicaux, axillaires, susclaviculaires, médiastinaux et hilaires ont été traités en continuité, grâce à un grand champ en forme de mantelet ou de camail. Les ganglions latéro-aortiques ont été irradiés en général par un champs rectangulaire ; si nécessaire, un champ plus large, dessiné à la demande d'après la lymphographie, a été utilisé. La rate a été irradiée par un petit champ localisé. Cependant, KAPLAN a parfois employé un grand champ abdominal supérieur comprenant le foie, la rate et les deux reins, jusqu'à la dose de 1.500 rads et au-delà un ou plusieurs champs spécialement délimités avec protection des reins. Lorsqu'il y a des masses médiastinales volumineuses, un cliché hebdomadaire, du thorax, permet de réduire le champ au fur et à mesure de leur régression et de diminuer progressivement l'irradiation des poumons. KAPLAN classe ses malades ainsi : tous les malades des stades 0, I, II appartiennent à la catégorie I, les malades du stade III formant la catégorie 2. Les autres malades sont exclus de l'essai thérapeutique. De plus, s'ajoute un tirage au sort dans les deux catégories, en groupe A et B afin de comparer deux types de traitement.

1 - Tous les malades du premier groupe reçoivent 4.000 rads, en 4 semaines, sur les groupes ganglionnaires envahis, en général à la dose de 200 rads par séance et de 5 séances par semaine. Le groupe I/A ne recevra aucun autre traitement. Le groupe I/B recevra en plus une irradiation prophylactique de 3.500 à 4.000 rads en 3 semaines et demie à 4 semaines, à tous groupes ganglionnaires situés du côté du diaphragme correspondant. S'il y a une atteinte médiastinale, les ganglions latéro-aortiques seront également irradiés et, chez l'homme les ganglions iliaques. Si l'atteinte est latéro-aortique, les régions médiastinales et sus-claviculaires le seront aussi.

2 - Pour les malades du deuxième groupe, on distinguera : le groupe 2/A qui recevra un traitement palliatif, à savoir 1.500 rads en 2 semaines, à toutes aires cliniquement envahies.

Le groupe 2/B, qui recevra un traitement potentiellement curatif : 3.500 à 4.000 rads en 4 semaines à toutes les aires envahies et à toutes les régions intermédiaires.

Ce schéma thérapeutique doit être assoupli en fonction de l'évolution ; si l'on découvre des signes faisant classer le malade dans le stade IV en cours de traitement, il sera exclu des résultats.

On arrêtera le traitement si la leucopénie est inférieure à 2.000 globules blancs et la thrombopénie à 50.000, on fera des transfusions et des injections d'antibiotiques si cela est nécessaire. Le traitement pourra commencer avant la fin du bilan, dans l'intérêt du malade. Le malade ne sera pas exclu des résultats si le bilan complet est fait avant le 30ème jour du traitement.

S'il est jugé nécessaire, un traitement par moutarde azotée pourra être prescrit, avant ou au cours de l'irradiation, à une dose de 0,2 mg/kg, sans que le malade soit exclu des résultats.

Pour EASSON (1966), de Manchester, le schéma thérapeutique est un peu différent, mais pour lui aussi, un fait est important : connaître l'extension exacte de la maladie avant d'entreprendre quoi que ce soit. Pour cet auteur, quand la maladie est localisée à un groupe lymphatique anatomique, il essaye d'irradier cette région en un seul volume et d'y délivrer une dose aussi importante que possible, compte tenu de la tolérance des tissus. Par exemple, si l'un ou les deux côtés sont atteints, il irradie habituellement une région dont la limite supérieure se trouve au-dessus des ganglions cervicaux profonds les plus haut situés, et dont la limite inférieure se trouve au bord supérieur du manubrium sternal ou même plus bas. Schématiquement, la limite supérieure de l'irradiation se trouve

5 - Sur les routes de Bourgogne occupées, on distinguera : le groupe DCA qui recevra un ordonnance particulier à l'exception d'un 2 centaines, à toutes autres circonstances un ordre.

Le groupe D.C.A. aura recours en conformité précédente à l'ordonnance particulière : D.C.A. 1.000 coups en 4 centaines à l'exception d'une centaine de coups spécifiée ci-dessus.

On adoptera ultérieurement quel être suivant en fonction de l'évolution ; et l'on réservera des autres éventuellement à l'ordre IV en vertu de circonstance. Il sera fait un plus large.

On arrêtera le ravitaillement et la liquidation des intendances à 2.000 cylindres d'obus de 75 m/m, en fonction des disponibilités et des circonstances. Le ravitaillement devra s'effectuer par [illegible]

à 5 ou 7 cm au-dessus des ganglions palpables les plus haut situés et à la même distance au-dessous des ganglions palpables inférieurs.

La dose est de 2.500 à 2.750 rads sur un champ de 20 à 30 centimètres de longueur, délivrée en 3 semaines à raison de 5 séances par semaine. Lorsque la maladie est très étendue, le traitement n'a qu'une visée palliative, les doses sont alors plus faibles et un étalement plus court dans le temps est employé. La chimiothérapie n'est employée qu'en cas de signes généraux, tels que fièvre, anémie ou prurit.

A l'Institut Gustave Roussy (M. TUBIANA - 1966), l'appareil employé pour le traitement est un appareil de télécobalthérapie qui permet un champs carré de 38 centimètres de côté à une distance source-peau de 100 centimètres, ce qui permet de traiter avec un seul champ la totalité des territoires ganglionnaires, situés d'un côté du diaphragme. Le champ est délimité avec des caches plombés de 5 cm d'épaisseur, taillés à la demande. Le débit varie de 14 à 36 R/minute à un mètre dans l'air. La dose, par séance, est de 330 rads au plan frontal moyen du médiastin ou de l'abdomen. Les champs antérieurs et postérieurs opposés ont été irradiés alternativement, une fois sur deux. Avec cette technique la dose absorbée se répartit dans les tissus d'une manière à peu près homogène. L'irradiation des plans sous-diaphragmatiques se fait suivant l'image d'un Y renversé. Le protocole thérapeutique est le même que celui de KAPLAN à deux variantes près : l'irradiation prophylactique n'a pas portée sur les aires situées de l'autre côté du diaphragme et la rate n'a pas été systématiquement irradiée en cas d'atteinte lombo-aortique.

- Complications

Bien que tous les protocoles préconisent une radiothérapie étendue,il est intéressant de noter qu'il apparaît relativement peu de complications et qu'en général le traitement est bien supporté, et dans certains cas, on peut encore augmenter la tolérance en donnant de la Prednisone.

- Réactions hématologiques.

En général, le taux des leucocytes ne s'abaisse pas en dessous de 2.000 à 1.500. De toutes façons, 3 mois après l'arrêt du traitement, les chiffres reviennent à peu près à la normale. Les plaquettes restent généralement à un taux de 100.000 et de même d'une façon transitoire. Seul, un petit nombre de malades gardent une thrombopénie de l'ordre de 150.000 plaquettes.

L'anémie sévère n'est constatée que rarement. TUBIANA dans une série de 41 malades ne note qu'un décès par ictère grave après aplasie médullaire ; le malade cependant, avait reçu une nouvelle chimiothérapie 9 semaines après la fin de la radiothérapie et avant la première chimiothérapie il présentait déjà une cytopénie sévère.

- Complications neurologiques.

Quelques fois on note des paresthésies des doigts et des orteils que l'on pourrait attribuer à une myélopathie cervicale ou dorsale transitoire. On ne note pas de paralysie.

- Complications cardio-pulmonaire.

Une oesophagite transitoire existe souvent et peut persister plusieurs semaines. Environ un malade sur trois se plaint de toux irritative pendant les trois ou quatre mois qui suivent l'irradiation thoracique, on trouve alors une légère exagération de la trame vasculaire sur les clichés pulmonaires. On note quelques cas de péricardite aigue résolutive entre le 6ème et le 12ème mois suivant le traitement. Il n'a jamais été noté de complications pulmonaires ou cardiaques tardives.

- Complications hépatiques.

KAPLAN relève chez un de ses malades une hépatite radiothérapique mortelle, apparue après une dose délivrée au foie, n'ayant pas excédé 2.700 rads. Il en conclue que le foie

ne peut supporter la dose d'irradiation nécessaire à la stérilisation de la maladie et classe ce type de malade au stade IV.

- Complications rénales.

Il semble que si les reins sont bien protégés par des caches en plomb, on ne doit pas observer de rein radiothérapiques.

- Complications endocriniennes.

Dans quelques cas on note une hypothyroïdie. KAPLAN fait remarquer que cette complication est apparue avec l'emploi de la lymphographie et il émet l'hypothèse que l'huile iodée stockée dans les ganglions opacifiée a empêché la régénération des tissus thyroïdiens.

- Complications infectieuses.

Elles sont rares : les malades ne semblent pas particulièrement sensibles aux infections. Cependant, il faut noter que certains malades ont présenté un zona qui parfois fut sévère.

Après avoir passé rapidement en revue les quelques complications dues au traitement, il faut faire le bilan de cette nouvelle méthode thérapeutique.

RESULTATS

Ils sont en général présentés par les différents auteurs suivant la méthode statistique. Chaque auteur ayant ses critères propres pour évaluer les coordonnées de ses courbes.

Cette analyse statistique montre que, comme on pouvait s'y attendre, les résultats du traitement des formes généralisées sont décevants; cependant, il faut noter que le pronostic n'est pas désespéré puisqu'un nombre significatif de malades survivent jusqu'à 15 ans (12,6 % pour EASSON). De plus, il faut noter que les résultats sont similaires dans différents groupes, ce qui encourage à poursuivre un traitement, le plus

étendu possible ; même dans les formes généralisées. On retrouve la même stabilité statistique dans différents groupes de maladie de HODGKIN "précoces", 38,9 % des malades sont encore en vie à la 15ème année, et indemnes de la maladie.

EASSON compare aussi les résultats obtenus, pour un même stade, chez l'homme et la femme. Il trouve à la 15ème année 52,7 % de femmes encore en vie et seulement 31,1 % d'hommes. Il semble donc se confirmer que, à gravité égale, le pronostic est meilleur chez la femme que chez l'homme.

Pour KAPLAN l'analyse des cas considérés comme stades I et II (selon sa classification) fait apparaître que la survie des cas traités palliativement est très nettement inférieure à celle des cas traités radicalement, que ce soit avec le rayonnement conventionnel ou avec les hautes énergies. Si on extrait de ces cas traités radicalement ceux qui ont été irradiés avec de hautes énergies, on observe une survie de 82,4 % à 4 ans, qui persiste inchangée jusqu'à 9 ans.

Si l'on trace une courbe de survie des stades I et II traités par de hautes énergies, on s'aperçoit que cette courbe demeure constante au-delà de la 4ème année, et ce fait plaide en faveur d'une guérison définitive. Il faut encore noter que : il y a une différence entre les résultats obtenus, dans les formes généralisées, par la radiothérapie à 200 KV et obtenus avec celle à hautes énergies. (LINAC) La supériorité de la radiothérapie plus vigoureuse (encore qu'entreprise essentiellement dans un but palliatif) rendue possible par l'accélérateur linaire, est manifeste.

A la fondation CURIE, à Paris, les résultats sont comparables à ceux obtenus par Vera PETERS : 43 % de survie à 5 ans, 29 % à 10 ans.

Si l'on compare les résultats obtenus dans ce Service avant 1950 et après cette date, on voit que le pourcentage de survie à 5 ans passe de 29 % à 43 %. Ce second chiffre est significativement supérieur au premier et met en évidence l'avantage du traitement par doses élevées de radiothérapie. Cependant, à la Fondation CURIE, il n'y a pas encore, comme chez le Pro-

fesseur KAPLAN, de survie au-delà de 5 ans pour des malades classés dans les stades III et IV. Si l'on étudie la survie à 5 ans en fonction des facteurs évolutifs, la fièvre paraît être le plus grave, en effet, le pourcentage de survies à 5 ans est nettement inférieur lorsque les malades présentent de la fièvre.

Pour Vera PETERS, il n'est pas possible d'analyser parfaitement l'influence des modalités de la radiothérapie, car souvent, sur des survies qui s'étendent sur plusieurs dizaines d'années, le traitement n'a pas été mené de la même manière. De plus, l'examen plus poussé du malade le fait classer parfois en stade II, alors qu'il y a quelques années il aurait été classé au stade I. Cependant, il faut noter avec cet auteur, que, comme il a été déjà dit plus haut, l'irradiation prophylactique des territoires adjacents augmente nettement la survie, et que même à un stade avancé, on peut parfois contrôler la maladie par une irradiation intense comme le préconise KAPLAN. Ainsi, sur un groupe de 118 malades des stades II B et III, avec signes généraux, seuls 13 survécurent pendant 10 ans, mais 8 d'entre eux ne présentaient aucune récidive après 10 ans.

GODLEE (1966), à Londres, avait une attitude un peu différente. Seuls les ganglions atteints étaient traités à des doses moyennes, et sur un temps plus long. Il ne faisait jamais de radiothérapie régionale à visée radicale, et l'irradiation prophylactique n'était pratiquée que rarement, sur le médiastin supérieur. Les résultats de 5 ans, de cet auteur, sont comparables à ceux obtenus par des méthodes plus agressives, mais il a une brusque chute des survivants dans les années suivantes, ce qui l'incite à changer d'attitude pour l'avenir.

En conclusion, se pose donc le problème de la dose optima de rayons à délivrer.

En général, les radiothérapeutes s'accordent à considérer que la dose optimale, pour une forme localisée, est comprise entre 3.000 et 4.000 rads, parfois 5.000, délivrée en 21 à 28 jours. Mais chaque auteur a sa définition précise du terme "localisé" ce qui complique les comparaisons entre les diverses statistiques. Cependant, d'une façon générale il y a

moins de récidives dans les aires ganglionnaires ayant reçu 3.000 à 4.000 rads et la survie est encore améliorée si l'on a pratiqué une irradiation prophylactique.

Ainsi, si pendant longtemps, les partisans des doses fortes se sont opposés aux partisans des doses moyennes, le débat semble actuellement clos, et sur la foi d'observations et de statistiques de plus en plus nombreuses, la preuve est faite de l'intérêt majeur des doses focales élevées, pour les chances de survies éloignées et même de guérison dans la maladie de Hodgkin.

Il faut encore souligner deux points :

1 - Les ganglions riches en cellules sont plus radiosensibles que les ganglions scléreux ;
2 - L'emploi des radiations à haute énergie a modifié profondément l'étalement du traitement et facilite sensiblement l'emploi de doses homogènes élevées.

Cependant, PIEMONTE (1966), de Brescia en Italie, tempère cet enthousiasme pour l'application de doses fortes en radiothérapie. En effet, pour lui, on ne semble pas être en mesure de proposer un traitement radical pour la maladie de Hodgkin. Les traitements trop agressifs permettent parfois d'obtenir des résultats très brillants, mais l'éclat de ces succès thérapeutiques est ensuite payé par l'épuisement précoce de la moëlle osseuse, et par le déclin inexorable de l'état général (ce que semble infirmer l'étude des complications dues au traitement). Pour cet auteur, la radiothérapie reste une thérapeutique à action éminemment locale.

Existe-t-il d'autres thérapeutiques applicables à la maladie de Hodgkin ?

2 - Electronthérapie.

Depuis 1953 WINKEL et BECKER (1966) ont remplacé la radiothérapie conventionnelle par l'électronthérapie grâce à un bétatron de 15 MeV.

En 1958 ils introduisirent la télécobalthérapie de 2.000 curies et en 1962 la télécaesiumthérapie de 2.000 curies.

Ces deux dernières techniques servent à traiter les localisations médiastinales et rétropéritonéales.

Dans la technique par les électrons on peut faire varier l'énergie et adapter la pénétration des électrons à la profondeur désirée. Ainsi, la peau est moins fortement irradiée qu'avec la radiothérapie conventionnelle car le facteur d'accroissement de dose est plus favorable.

En général, les auteurs utilisent des champs assez grands, mais ils peuvent être facilement limités. La méthode de la grille, suggérée par BECKER et Coll. a été employée lorsqu' il fallait traiter une région déjà irradiée. Des mesures sur fantômes ont montré que la répartition de la dose est hétérogène, derrière la grille, sur une profondeur suffisante pour préserver la peau et les tissus sous-jacents. La dose redevient homogène à 3 cm de profondeur pour des éléctrons de 15 MeV, à cause de la diffusion latérale des électrons. La pénétration est cependant plus faible mais à la limite de l'utilisation thérapeutique. En choisissant judicieusement l'énergie des électrons, on peut varier la distribution des doses et protéger les organes sensibles.

- Complications.

Les auteurs ne relèvent aucune complication, que ce soit au niveau des yeux, des gonades ou du larynx, ni du reste au niveau de la moëlle osseuse. Ils ne notent pas non plus de réactions générales.

RESULTATS

Pour cette étude les auteurs retiennent 73 cas. La dose d'exposition a été en général de 300 R par séance. Toute lésion ayant motivé une nouvelle irradiation est considérée comme récidive.

Au total, les auteurs remarquent qu'avec des doses de 3.000 R, la plupart des récidives se voyaient dans l'année. Après 5.000 R, elles sont survenues uniquement au cours de la

deuxième année, et il n'y a eu qu'une seule récidive sur 8 cas irradiés à 6.000 R.

Ainsi, il existe une relation inverse entre la dose d'irradiation et les récidives, mais on peut se demander si cette récidive est une reprise d'une adénopathie insuffisamment irradiée ou si c'est une nouvelle localisation tumorale.

Sur les 14 champs irradiés avec des électrons de 15 MeV, on a observé 3 récidives ; sur 11 champs irradiés à 9 MeV, 3 récidives et une récidive sur 8 champs irradiés à 6 MeV. Quarante champs ont été irradiés à travers la grille, avec des électrons de 15 MeV, dans tous ces cas la grille a été utilisée parce que la région avait été précédemment irradiée. Des doses d'exposition de 9.000 R ou parfois de 7.000 R. ont été utilisées, correspondant à des doses en profondeur de 4.000 et 3.000 R respectivement. Même dans les conditions les plus défavorables, on n'a observé aucune récidive dans les 26 cas d'irradiation à 15 MeV à la grille. Cinq cas ont été suivis plus de trois ans.

La survie de 5 ans a été de 36 %. ZUPPINGER et Coll. rapportent les mêmes résultats, mais sur un délai d'observation plus court.

En conclusion, l'électronthérapie présente un intérêt certain. Grâce à la possibilité d'adapter l'énergie du rayonnement, on peut réaliser une bonne distribution de la dose en profondeur, respectant électivement les organes profonds, même dans les cas de grands champs.

Il ne semble pas y avoir de complications importantes au niveau du système hématopoiétique ou gonadique.

Il faut que la tumeur reçoive une dose au moins égale à 4.000 R.

Les faisceaux d'électrons de 6 MeV sont plus adaptés aux infiltrats cutanés, ceux de 15 MeV à des tumeurs ou des ganglions siégeant à 5 cm sous la peau.

Les récidives locales survenant dans les régions précédemment irradiées peuvent être traitées avec la grille. Même

dans des conditions peu favorables, les résultats sont excellents.

3.- La Lymphographie au lipiodol radio-actif.

RATTI et CHIAPPA (1966) proposent la lymphographie au lipiodol radio-actif. Depuis un peu plus de trois ans ils injectent par voie endolymphatique du lipiodol ultra fluide dans lequel une partie de l'iode naturel est remplacé par de l'I^{131}.

- Technique :

Les auteurs introduisent par voie endolymphatique le lipiodol fluide radio-actif des deux côtés, avec l'administration d'une activité de 15-20 millicuries de chaque côté pour 10 ml de produit de contraste. La répartition de la radio-activité dans les différents groupes des ganglions est satisfaisante. Le calcul des doses leur permet d'affirmer qu'ils arrivent assez aisément à des doses de quelques milliers de rads dans les ganglions atteints.

- Complications :

Les auteurs, sur les quelques 400 cas qu'ils ont traités ainsi, ne relèvent pas de complication au niveau du système hémopoiétique.

- Avantages de cette méthode :

1 - En tant que moyen de contraste, elle permet, par radiographie, le contrôle de sa distribution dans les différents groupes de ganglions et à l'intérieur même du ganglion.
2 - Par sa faible émission de gamma, le lipiodol radio-actif se prête à l'étude scintigraphique, et, par cette voie, à une élévation des doses administrées aux différents groupes des ganglions atteints.
3 - Par son émission de béta, il est à même de réaliser une radiothérapie rigoureusement "de foyer" à des doses suffisamment élevées.

En conclusion, il semble que la radiothérapie endo-lymphatique puisse apporter une aide importante dans la réalisation de la radiothérapie systématique intégrale de la maladie de HODGKIN.

Elle permet en effet un traitement efficace des ganglions des groupes sous-diaphragmatiques, en se substituant à l'irradiation externe qui, aux doses qui ont été proposées ne peut pas être sans risques chez un certain nombre de malades.

4 - La Chimiothérapie.

JELLIFFE (1966) compare les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie, sur les manifestations locales de l'affection.

Cette comparaison est possible à l'auteur qui a l'expérience des deux thérapeutiques.

Le fait essentiel est que les localisations hodgkiniennes persistant après une chimiothérapie énergique, regressent presque toujours rapidement sous radiothérapie locale. Les localisations qui ne regressent pas sous radiothérapie répondent rarement à la chimiothérapie.

Il est donc déraisonnable d'escompter un meilleur contrôle des formes loco-régionales de maladie de Hodgkin (stades I et II) avec la chimiothérapie qu'avec la radiothérapie.

Il faut donc considérer que les drogues cytotoxiques ne sont indiquées que dans deux circonstances :

1 - Les formes généralisées, ou formes avec signes généraux,
2 - les formes "précoces" en complément d'une énergique radiothérapie locale dans le but de réaliser un traitement prophylactique des régions non irradiées.

Pour le moment, aucune publication n'a prouvé que des drogues pouvaient prolonger la survie des malades (PATERSON - 1958), cependant plusieurs produits présentent un intérêt certain pour le traitement de la maladie de Hodgkin.

- Techniques :

Les agents akylants : Après avoir utilisé la moutarde à l'azote, le TEM, le Thiopeta, le Cyclophosphamide, la moutarde au Mannitol, le Chlorambucil et le Melphalan, rien ne semble être plus efficace et moins toxique que la moutarde à l'azote si l'on veut une action rapide.

Les autres dérivés des moutardes ont les mêmes inconvénients que les moutardes azotées, et certains mêmes entraînent d'autres complications, telle que l'alopécie.

Si une action moins rapide est nécessaire, le produit le plus adapté est le Chlorambucil.

- Nouveaux produits :

Vincaleucoblastine (Velbé) : Sur une série de 30 maladies de Hodgkin une bonne rémission objective a été observée 24 fois et l'une de ces rémissions dure depuis plus de 3 ans.

Si au début de l'emploi de ce produit il y eut de nombreuses complications, en réalité, l'expérience aidant, il n'y a que très peu d'inconvénients à l'utilisation de ce produit. En particulier, on ne constate aucun effet secondaire cumulatif (JELLIFFE). Le facteur limitant la dose n'est pas tant la dépression médullaire que les crampes musculaires et les paresthésies qui sont très fréquentes et parfois intolérables.

Méthylhydrazine : Produit très efficace, mais qui ne présente pas de grands avantages sur le précédent. Parfois même, il est très mal supporté. Le seul avantage pour le malade est la prise par voie orale.

Corticostéroïdes : Une rémission objective s'observe rarement avec ces produits dans la maladie de Hodgkin. Si nous Prednisone les malades sont plus actifs, reprennent du poids et voient les signes généraux de leur maladie diminuer, il est rare de constater une fonte tumorale, sauf dans les cas d'anémie hémolytique où l'on voit la rate réduire de volume.

Les risques de complications tardives dues à ces produits, malgré l'amélioration subjective manifeste qu'ils apportent, implique de ne les employer que si leur indication est impérative : anémie hémolytique, leucopénie ou thrombopénie sévère.

En conclusion, la chimiothérapie peut être très utile aux maladies de Hodgkin généralisées. D'autres produits cytotoxiques, nouveaux, plus efficaces, seront certainement trouvés, mais dans l'état actuel de nos connaissances, rien ne prouve que la chimiothérapie présente autant d'intérêt que la radiothérapie dans la guérison à long terme de la maladie de Hodgkin, aux stades I et II.

Pour faire une étude valable de l'effet de ces produits, il faudrait que les malades soient dans des centres spécialisés qui coopèrent afin de faire un essai thérapeutique contrôlé sur un grand nombre de malades. Tant que de tels essais ne seront pas entrepris, on ne pourra se faire une opinion précise et définitive sur ces traitements. On peut constater des variations spontanées de grande amplitude dans l'évolution de la maladie, mais il faut considérer qu'une rémission de moins de 8 semaines est douteuse et qu'une amélioration de moins de 4 semaines est sans valeur, si l'on veut juger de l'efficacité de la chimiothérapie.

5 - Association chimiothérapie-radiothérapie :

Ni la chimiothérapie, thérapeutique récente de la maladie de Hodgkin, ni la radiothérapie ne sont restées immuables depuis leur entrée dans l'arsenal thérapeutique contre la maladie de Hodgkin. Ainsi, il est difficile de comparer les effets obtenus par cette association entre I942 et I954, périodes où la radiothérapie n'était pratiquée qu'à des doses modérées et où la chimiothérapie en était à ses débuts avec l'emploi clinique des premières moutardes, et les résultats obtenus ces dernières années où la radiothérapie est pratiquée de manière plus énergique, grâce aux perfectionnements techniques et où

où la chimiothérapie a fait d'énormes progrès. Cependant, bien que les différences ne soient pas significatives, on note une tendance à l'amélioration quand on associe radiothérapie et chimiothérapie.

Afin de pousser plus loin les recherches sur la valeur de cette thérapeutique, TUBIANA et ses Collaborateurs depuis 1960, associent la radiothérapie et la chimiothérapie à doses élevées sur des territoires importants.

Pour établir leur protocole de traitement, les auteurs adoptent une classification en quatre stades, peu différente de celle de KAPLAN.

- Techniques :

Pour la chimiothérapie on a utilisé la Vincaleucoblastine et la Méthylhydrazine. Le traitement a toujours été mené avec énergie, jusqu'à la limite de tolérance des malades, et n'a été interrompu qu'en cas d'intolérance sanguine ou d'échec manifeste.

A la suite de ce traitement, les malades sont classés en quatre groupes :

a - Rémission apparemment complète, malades chez lesquels tous les signes physiques, biologiques, généraux sont revenus à la normale ;

b - Rémission incomplète : régression de la majorité des symptômes mais, par exemple, persistance de ganglions résiduels palpables, ou persistance de la fièvre ou de l'élévation de la vitesse de sédimentation ;

c - Echec non total : effet partiel et seuls quelques symptômes sont améliorés ;

d - Echec : aucune amélioration.

La radiothérapie est entreprise quelques jours après la fin de la chimiothérapie, après un nouveau bilan et si l'état sanguin le permet. Elle est effectuée à la dose de 3.500 à 4.000 rads sur le territoire ganglionnaire envahi, qui est irradié avec des champs englobant la totalité de l'aire ganglionnaire, quels que soient la position et le nombre de ganglions considérés com-

me pathologiques. L'irradiation des territoires profonds a toujours été effectuée au télécobalt ou au bétatron, celle des territoires superficiels a généralement été faite au télécobalt, mais parfois avec des rayons X de 200 KV. En fin de traitement radiothérapique, les malades sont de nouveau classés en quatre groupes :

a - Rémission apparemment complète : mêmes critères que pour la chimiothérapie ;

b - Rémission incomplète, deux possibilités : disparition de toutes les adénopathies décelables, mais persistance des signes généraux (fièvre, vitesse de sédimentation accélérée) ou, malgré la rémission apparente, persistance dans un territoire d'un ou plusieurs ganglions palpables ou radiologiquement anormal ;

c - Extension : sous radiothérapie, apparition de nouveaux ganglions ou de nouvelles localisations dans les territoires irradiés ;

d - Echec : persistance des adénopathies et des signes généraux et biologiques.

RESULTATS

Formes régionales : Sur les 17 malades de ce groupe, la chimiothérapie seule a permis d'obtenir 6 rémissions complètes. Chez 8 des 11 autres malades, la radiothérapie a obtenu une rémission complète. Deux malades ont continué à évoluer malgré l'association des deux traitements, donc la radiothérapie n'a pas été plus active que la chimiothérapie, un dernier malade en rémission incomplète après chimiothérapie l'est resté après radiothérapie.

Formes généralisées, sans atteinte viscérale : Sur les 43 malades de ce groupe, il y a eu trois rémissions avec la chimiothérapie seule. La radiothérapie effectuée chez les 40 autres malades a obtenu une rémission complète chez 26 d'entre eux. Sept d'entre eux étaient en rémission incomplète à la fin de la radiothérapie, chez 6 de ceux-ci, le seul symptôme anormal

était l'accélération de la vitesse de sédimentation. Chez 7 malades, l'affection a continué à s'étendre. Le fait que les malades présentent ou non des signes généraux avant le début du traitement, ne semble pas changer les résultats de la thérapeutique. Dans un cas comme dans l'autre des rémissions complètes ont été obtenues, cependant à un taux plus faible, il est vrai, chez les malades présentant des signes généraux. Ainsi, sur 12 malades sans signes généraux on obtient 9 rémissions complètes, alors que sur 29 cas présentant des signes généraux, on n'a obtenu une rémission complète que 18 fois.

Formes disséminées avec atteintes viscérales : Sur les 16 malades de ce groupe, il y a eu 2 rémissions avec la chimiothérapie. Sur les 14 autres malades avec la radiothérapie associée on a obtenu 6 nouvelles rémissions. Dans 8 cas il y a eu une extension de la maladie, soit au cours du traitement, soit immédiatement après. Dans 2 cas l'échec fut total.

En conclusion : dans les formes régionales, la radiothérapie a apporté une amélioration du pronostic, par rapport à la chimiothérapie, dans 72 % des cas.

Dans les formes généralisées, l'amélioration a été de 65 %.

Dans les formes viscérales, l'amélioration du pronostic n'a été que de 43 %. Ceci confirme que pour ces derniers cas, les rémissions sont beaucoup plus difficiles à obtenir, et que sans doute, les indications de la radiothérapie y sont plus limitées.

Deux problèmes restent posés :

- Dans le cas des stades I et II, la chimiothérapie, à la suite d'une irradiation intense peut-elle jouer un rôle utile d'adjuvant ? Des essais sont en cours dans le cadre du Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (G.E.C.A.). Le fait que dans les formes régionales avec signes généraux le pronostic reste médiocre, même dans les meilleures statistiques radiothérapeutiques, incite à penser que le rôle de la chimiothérapie peut ne pas être négligeable.

- Dans les formes généralisées et disséminées, le problème posé est celui de savoir s'il faut irradier seulement les territoires demeurant cliniquement atteints après chimiothérapie, ou s'il faut aussi irradier les territoires dont les lésions ont cliniquement disparu et les territoires intermédiaires ? Des essais thérapeutiques sont entrepris aussi pour essayer de répondre à cette question, mais le recul est encore trop faible pour tirer des conclusions. Cependant, il faut noter la remarquable tolérance d'irradiations étendues, effectuées sur de très larges volumes et à des doses élevées, même chez des malades ayant subi avant une chimiothérapie intensive.

- Schéma des principales indications thérapeutiques.

Pour les adénopathies isolées, l'exérèse large du ganglion atteint est souhaitable. Elle a pu, dans certains cas, être suivie d'une très longue survie. Cependant, en général, elle est insuffisante.

La radiothérapie forte et étendue est le traitement de choix.

1 - La cobalthérapie est actuellement préférée à la roentgenthérapie.
2 - La posologie doit être forte : 2.500 à 3.000 rads tumeur.
3 - Les territoires irradiés doivent être :
    a - la région cervicale, siège de l'adénopathie,
    b - l'aire cervicale adjacente, apparemment saine,
    c - les deux aires axillaires,
    d - le médiastin.

Les indications des chimiothérapies associées, soit préalables, soit postérieures à la radiothérapie, sont actuellement à l'étude.

Pour les adénopathies, éléments de formes généralisées évolutives, les chimiothérapies doivent être préférées aux radiothérapies. Les moutardes à l'azote, cyclophosphamide, sont des chimiothérapies classiques qui sont d'un très grand secours dans les formes graves, malgré leur maniement délicat du fait de leur très grande toxicité.

La Vincaleucoblastine (Velbé) est un alcaloïde de la pervenche, d'apparition plus récente, mais son maniement reste subordonné à sa toxicité pour le système hématopoiétique; en effet, c'est un médicament très leucopéniant.

La Méthylhydrazine a surtout comme avantage d'être administrée "per os" ce qui est plus confortable pour le malade, mais ce nouveau produit ne semble pas avoir une grande supériorité sur les autres thérapeutiques.

Le choix entre les différents produits est souvent difficile. Les deux meilleures chimiothérapies semblent être :

a - le Velbé,

b - les moutardes.

Il faut insister sur le fait qu'il n'y a pas de résistance croisée entre les trois grandes séries chimiques :

1 1 les Alkylants,

2 - les Alcaloïdes végétaux,

3 - la Méthylhydrazine.

Il est donc possible d'utiliser successivement chaque produit quand le premier a cessé d'être efficace.

Les polychimiothérapies simultanées sont actuellement à l'étude.

Pour les autres formes (viscérales ou intermédiaires) la chimiothérapie semblait préférable, mais la radiothérapie regagne du terrain ; on s'accorde à lui reconnaître un rôle important dans le traitement des formes de ce groupe.

L'association radiothérapie-chimiothérapie doit fréquemment être envisagée, que la radiothérapie précède ou suive la chimiothérapie.

- Conséquence des progrès thérapeutiques :

Il est bien certain que la notion classique d'incurabilité des leucémies et des hémosarcomes ne peut que nuire à l'avancement de la thérapeutique de ces deux affections, et que beaucoup plus bénéfique serait la tendance actuelle qui cherche

obtenir l'éradication. Cette tendance nouvelle ne doit cependant pas nous faire abandonner toute prudence dans l'usage du terme "guérison" employé par certains auteurs quand ils analysent leurs résultats à long terme. En présence de résultats si encourageants il convient de s'assurer par une étude critique de leur stricte validité.

La première garantie est la justesse du diagnostic. Diverses affections d'évolution bénigne, simulent la maladie de Hodgkin : la maladie des griffes du chat, la toxoplasmose acquise, la syphilis, la mononucléose infectieuse, peut-être d'autres maladies encore inconnues. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est encore actuellement histo ou cyto-pathologique, c'est à-dire qu'il est soumis à l'appréciation personnelle, et fatalement arbitraire du pathologiste auquel sont confiés les examens. Un doute peut en particulier exister sur la nature véritablement hodgkinienne des cas survivants plus de IO ans. A l'occasion de symposium, trois anatomo-pathologistes de nationalité différente (LUKES, GOMPEL, NEZELOF) ont accepté de relire des coupes venant de différents services médicaux. Ce matériel comprenait les cas des malades ayant survécu plus de IO ans et un nombre sensiblement égal de malades décédés de leur maladie, avant ce délai. L'étude histologique fut conduite à l'aveugle. Sur 20I observations de malades décédés avant la IOème année d'évolution, I66 ont été confirmées comme étant des maladies de Hodgkin, pour I3 d'entre eux le diagnostic a été rejeté, pour 3 le diagnostic était incertain, I3 lames étaient ininterprétables et il y a eu 6 interprétations divergeantes.

Sur le groupe de malades ayant survécu plus de IO ans (I94) lames, I5I furent confirmés comme étant des maladies de Hodgkin, furent refusés comme maladies de Hodgkin. Il y eut 27 diagnostics équivoques, 6 cas ne purent être étudiés. Cette enquête montre les faits suivants : les critères de diagnostic histopathologique sont les mêmes aux Etats-Unis, en Belgique, en France. Le diagnostic de maladie de Hodgkin ayant survécu plus de IO ans est très largement confirmé. Sur I94 cas, IO observations seulement ont été écartées et 27 jugées équivoques avec beaucoup de rigueur sur le plan histopathologique.

Cette enquête souligne ainsi la curabilité possible de la maladie de Hodgkin et l'efficacité probable des traitements utilisés par les cliniciens qui ont confié leur matériel pour une lecture de contrôle.

Le pourcentage de paragranulomes hodgkiniens (7 %) est approximativement le même que celui des statistiques antérieurement publiées.

Le granulome hodgkinien constitue un ensemble numériquement important, mais histologiquement composite.

Une analyse histopathologique plus serrée, telle que la propose LUKES devrait apporter quelques progrès dans le diagnostic et l'histopronostic de la maladie de Hodgkin.

Cependant, il faut remarquer qu'il existe parfois d'importantes différences dans les statistiques publiées. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que la frontière entre les "formes localisées" et les "formes généralisées" peut varier de l'un à l'autre. Il est certain que les résultats seront moins brillants si l'on classe dans les "formes localisées" les formes régionales au lieu de n'y classer que les formes monoganglionnaires. On peut aussi se demander si certaines équipes de radiothérapeutes ne reçoivent pas une population de malades avec un pronostic relativement moins défavorable que le pronostic moyen de l'affection, car leur sont adressées les formes pour lesquelles se pose l'indication de la radiothérapie. La plupart des médecins réservent la chimiothérapie aux patients qui présentent des formes étendues et/ ou des signes généraux, ils dirigent donc vers la radiothérapie les formes sans signes généraux notables d'où les meilleurs résultats de celle-ci.

Il faut encore envisager le problème des formes histologiques. HANSON, qui distingue comme la plupart des auteurs le sarcome, le granulome et le paragranulome, voit survivre à 5 ans 0 % des malades atteints de la première variété, 29 % des malades atteints de la seconde et 94 % des malades atteints de la troisième, à 15 ans, deux patients sur 140 porteurs de granulome et 25 % de malades porteurs de paragranulome. On ne peut

donc, sur cette statistique, dont les résultats concordent avec ceux de la majorité des autres auteurs, parler de "guérison" pour le granulome. Les éventuelles guérisons ne portent que sur le paragranulome, on connaît l'extrême difficulté de différencier cette variété de maladie de Hodgkin du lympho-cytosarcome, affection dont la durée peut être extrêmement longue ; on sait aussi que c'est avec le paragranulome que se pose un très difficile diagnostic différentiel avec les adénites diverses dont nous avons parlé plus haut.

Afin d'aller plus loin dans l'étude de la curabilité de la maladie de Hodgkin, voyons les résultats des analyses statistiques.

Pour cette analyse il est admis que des sujets atteints de maladie de Hodgkin sont guéris si leur survie moyenne est la même que celle des sujets indemnes de la maladie sans se préoccuper de la qualité de la survie.

La méthode pose sur des bases mathématiques et les valeurs "t" (temps) et du pourcentage des guéris, peuvent être obtenues par le calcul. Mais elle reste soumise aux limitations suivantes :

I - Un certain arbitraire dans le choix de la population témoin ;

2 - Prouver un parallélisme, c'est prouver une absence de différence (entre les pentes). Il faut davantage de sujets que pour prouver une différence ;

3 - La mortalité, comparable à celle des témoins au temps "t" pourrait empirer ensuite (récidives) ; on ne peut conclure avec rigueur sans avoir suivi les malades "jusqu'au bout".

4 - Enfin, le raisonnement - c'est ce qui le rend approché seulement - suppose qu'à un moment donné il ne reste plus que des guéris. Or, il peut très bien, même après un long délai, subsister des non-guéris. Sans doute est-ce peu probable si le délai est très long, mais alors, le nombre de sujets est faible et rend difficile une comparaison.

Il existe alors d'autres méthodes plus rigoureuses. Elles visent en général à séparer la distribution observée des

temps de survie en deux distributions, dont l'une soit celle de la population normale (sujets guéris) et l'autre celle des non guéris. On sait qu'une telle séparation n'est guère possible sans un "modèle", c'est-à-dire une hypothèse à priori sur la forme des deux distributions ; pour les guéris on peut prendre la distribution de la population témoin. Il reste alors à formuler une hypothèse pour les non-guéris. Diverses hypothèses ont été proposées : mortalité instantanée par cancer constante dans le temps, c'est-à-dire courbe de survie décroissant exponentiellement ; distribution des temps de survie logarithmico-normale.

La séparation permet d'évaluer la proportion des cas entrant dans le groupe des guéris, et l'intervalle de confiance de cette proportion, ce qui permet en particulier, de voir si elle diffère significativement de 0.

La méthode est d'un esprit différent ; on suppose que pour l'ensemble des malades , la mortalité instanténée pour cancer décroit exponentiellement ; leur taux de survie (corrigé des autres causes de décès) est alors une exponentielle d'exponentielle; l'ordonnée de l'asymptote représente le pourcentage de sujets qui survivraient indéfiniment en l'absence de causes de décès autres que le cander, c'est-à-dire de guéris.

Ces méthodes sont plus puissantes que la première. Elles font disparaître notamment les limitations 2 et 4. La limitation I subsiste, sauf dans certains modèles, où la courbe de survie du groupe témoin n'est pas utilisée, mais il faut alors d'autres informations qui sont aussi sujettes à caution. Par ailleurs, le recours à un modèle constitue une limitation supplémentaire, car il peut ne pas être exact. Sans doute, peut-on vérifier après coup, que les données observées cadrent avec le modèle théorique, mais on retombe alors, dans une certaine mesure, dans l'inconvénient 2. Enfin, cette vérification ne saurait être complète si on n'a pas suivi les malades "jusqu'au bout" ce qui laisse persister la limitation 3.

En tenant compte de ces considérations, on peut examiner deux questions :

1 - La série envisagée comporte-t-elle un groupe de sujets à survie normale ? par la première méthode on décèle une proportion de sujets à survie normale de 40 % environ ; pour la seconde (effectuée avec deux modèles) on obtient 34 %. En raison de la concordance des résultats obtenus par des voies d'approche différentes, dont les limitations ne sont pas les mêmes, et de leur haut degré de signification, il semble raisonnable de répondre à la question par l'affirmative.

2 - Les sujets à survie normale sont-ils des guéris ? On devrait logiquement dire oui si l'on se conforme à la définition des guéris proposée plus haut. En fait, il faut formuler deux réserves importantes : les sujets à survie normale peuvent être qualifiés de "Hodgkin guéris" dans la mesure où :

   a - ce sont des Hodgkin. Il faut s'assurer que la séparation possible de la série en deux groupes, dont l'un à survie normale ne recouvre pas une hétérogénéité diagnostique ;

   b - Le mot guéri n'implique pas un bénéfice du traitement. Les sujets considérés ont une survie normale "après traitement" ce qui ne veut pas dire "à cause du traitement". Pour plausible que paraisse cette conclusion elle ne peut être considérée comme prouvée par la seule observation d'un groupe de traités.

Donc, la méthode statistique permet de conclure à un pourcentage de 35 % de "Hodgkin guéris". Le haut pourcentage de ce que nous pouvons considérer comme une guérison est particulièrement frappant. Cette maladie est si universellement réputée comme mortelle, que l'annonce de 40 % de guérisons (corrigée en fonction de l'âge) pour les cas précoces, a suscité des mouvements divers. Dans quelques années, un plus grand nombre de patients pourra être étudié et il sera alors possible de tirer des conclusions statistiques plus solides.

Malgré l'évidence de la valeur de ces résultats statistiques, il faut noter que d'autres auteurs ne trouvent pas d'aussi bons résultats : pour PAPILLON et ses Collaborateurs, le taux de malades cliniquement guéris n'est que de I2 %. Cependant, leur technique d'irridiation est comparable à celle des auteurs anglo-saxons. N'est-on pas en droit de se demander si pour expliquer de telles différences, il n'y a pas un facteur géographique susceptible de modifier le pronostic de l'affection ?

6 - Discussion.

Peu de gens voudraient nier que le cancer du col et celui de la peau sont parfois curables par la radiothérapie. Cependant, quand le même système d'analyse statistique est appliqué à la maladie de Hodgkin, il semble exister un obstacle d'ordre émotionnel.

Il semble difficile de comprendre comment ce pessimisme universel, concernant la maladie de Hodgkin a pu persister aussi longtemps. C'est peut-être parceque de trop nombreux travaux anatomiques post-mortem ont été publiés. Les anatomopathologistes se sont surtout occupés de patients décédés et semblent avoir oublié le fait que beaucoup de malades atteints de la maladie de Hodgkin étaient encore en vie. Mais il doit y avoir d'autres raisons qui expliqueraient pourquoi dans les Traités on dit encore que la maladie de Hodgkin est toujours fatale. Mais ces raisons sont encore inconnues. Il est certain que la maladie de Hodgkin présente des caractères qui la placent depuis toujours à la frontière de l'infection et de la malignité, et ces caractères ambigus se reflètent à la fois sur son évolution très variable et sur les discussions relatives à son étiologie, qui ne sont pas closes.

En clinique, TROUSSEAU avait déjà noté, il y a près de cent ans, la possibilité de rémissions spontanées et même de régression des adénopathies. D'autre part, les très longues rémissions thérapeutiques, obtenues dans les maladies de Hodgkin.

authentiques sont propres à cette hémopathie et contrastent avec l'évolution rapide des formes aigues dont les critères histologiques sont pourtant identiques.

Sur le plan étiologique, les discussions relatives à l'origine tuberculeuse ou bactérienne de la maladie sont aujourd'hui dépassées,mais la possibilité d'une origine virale est accréditée dans cette affection plus que dans toute autre affection maligne par une série de faits qui restent inexpliqués. Tel est le soupçon fréquent d'une porte d'entrée pharyngée ou respiratoire devant des adénopathies cervicales ou médiastinales. Tels sont aussi les signes cliniques et biologiques d'allure infectieuse. Tel est encore l'effet particulièrement favorable de l'exérèse chirurgicale précoce d'une adénopathie encore isolée.

L'histologie elle-même, qui constitue jusqu'ici le point de ralliement du diagnostic, est souvent sujette à discussion. Le granulome est une image d'inflammation qui peut laisser hésitant lorsque manquent les vraies cellules de STERNBERG.

L'hyperplasie réticulaire n'est pas toujours convaincante pour la même raison ; la précocité de la transformation fibreuse qui étouffe les lésions rend souvent la lecture de la lame difficile.

On conçoit que devant des faits aussi divergents on soit tenté de mettre en doute la malignité réelle de la maladie et d'en dissocier des formes favorables sinon bénignes.

La malignité de la maladie de Hodgkin, confirmée par la clinique et l'histologie possède le caractère original de pouvoir être différée, soit spontanément, soit par la thérapeutique. Cette propriété ne lui est pas spécifique et peut s'observer également dans d'autres néoplasies.

Les changements intervenus dans le traitement ont permis d'augmenter grandement le nombre de malades bénéficiant d'une première rémission de plusieurs années, suivie de rechute, elle-même encore sensible à la thérapeutique. Deux notions classiques se sont trouvées l'une confirmée, l'autre infirmée par ces constatations. La valeur pour le pronostic général de la

première rémission s'est trouvée attestée par des contrôles récents. L'absence d'influence de la thérapeutique sur la durée vraie de la maladie ne peut par contre plus être admis. Le nombre des Hodgkin de très long cours est maintenant très élevé, trop élevé semble-t-il pour qu'on puisse refuser l'intervention de la thérapeutique.

On peut obtenir, pour des formes graves un équilibre acceptable. C'est un des mérites des chimiothérapies récentes et en particulier de la Vincaleucoblastine, que de permettre aux malades souffrant d'une forme grave de mener assez longtemps une existence professionnelle active. Tantôt une rémission complète est obtenue ; tantôt la rémission est imparfaite. L'arrêt de la chimiothérapie est suivi aussitôt de reprise de la fièvre et de l'altération des forces. Une chimiothérapie raisonnable permet, avec une fréquence non négligeable, de louvoyer entre les accidents toxiques et l'insuffisante efficacité, et vient assez souvent aider un grand malade à mener une vie presque normale.

-=-=-=-=-=-=-

C O N C L U S I O N

Bien que de nos jours encore, on trouve dans de nombreux traités la notion de l'incurabilité de la maladie de Hodgkin, il semble à la lumière de faits nouveaux, que l'on puisse modifier légèrement cette attitude.

Après avoir rapidement revu les principaux symptômes de la maladie de Hodgkin, et noté leur extrême variété, il faut envisager, dans le but de proposer des schémas thérapeutiques codifiés, une classification clinique de cette affection. VERA PETERS, KAPLAN, EASSON, JELLIFFE et THOMSON sont les principaux auteurs ayant proposé une telle classification.

Cependant, aussi complets que soient ces schémas, il faut y apporter quelques nuances en considérant l'apport de l'histologie.

Les premiers, PARKER et JACKSON ont proposé une classification histologique en trois points, mais de nos jours elle ne présente plus un très grand intérêt. LUKES donne une classification en six points suivant les caractères histologiques dominants. Cette classification semble mieux adaptée.

Enfin, il faut aussi tenir compte de l'apport de la lymphographie, examen primordial dans le premier bilan d'un Hodgkinien, puisque comme le montrent BOURDON et Coll., on retrouve une lymphographie pathologique dans 20 % des cas alors même que l'examen clinique ne montrait qu'une atteinte très limitée.

Mais cette classification n'a pas que l'intérêt d'aider à poser une indication thérapeutique, elle permet aussi d'évaluer le pronostic.

Cependant, il convient alors d'associer plusieurs paramètres tels que stade évolutif, forme histologique, sexe, âge, récidives au cours des cinq premières années après le traitement, et efficacité de celui-ci.

A la lumière de l'étude de ce pronostic il est permis de conclure que certaines formes de maladie de Hodgkin sont plus "bénignes" que d'autres, car il faut souligner le fait qu'un pourcentage non négligeable de malades (35 %) est encore en vie après dix ans d'évolution au moins.

Ce travail comporte un dernier chapitre étudiant les thérapeutiques modernes utilisées dans le cadre de la maladie de Hodgkin.

La radiothérapie, qui doit être effectuée à fortes doses, et sur des territoires étendus, doit englober les territoires cliniquement atteints et ceux qui sont adjacents.

L'électronthérapie, la lymphographie au lipiodol radioactif sont deux techniques nouvelles qui visent à la destruction plus énergiques des foyers malins.

La chimiothérapie, a fait de très grands progrès dans le traitement de cette affection avec surtout l'apparition du Velbé, mais son indication, et son maniement restent très délicats du fait de sa grande toxicité, surtout sur le système hématopoïétique.

De nombreux schémas thérapeutiques visent maintenant à associer la radiothérapie et la chimiothérapie.

En conclusion, il semble donc qu'il faille revoir la notion classique d'incurabilité de la maladie de Hodgkin pour souscrire à une attitude moins pessimiste quant au pronostic de cette affection.

-=-=-=-=-=-=-=-

Vu, le Président de Thèse :

Pr. Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- BERNARD (Jean) et BESSIS (M.) : Hématologie clinique - I vol. Masson Edit. Paris 1958.

- BOURDON (R.), DESPREZ-CURELY (J.P.), BISMUTH (V.), DANA (M.) et MARKOVITS (P.) : Influence de la lymphographie sur la classification clinique de la maladie de HODGKIN - N.R.F. Hémat., 6, 32, 1966.

- CHEVALLIER (P.) et BERNARD (Jean) : La maladie de HODGKIN - I vol. Masson Edit. Paris 1932.

- CRAVER (L.) : Lymphomas and Leukemias - Bull. N.Y. Acad., Med., 23, 79, 1947.

- EASSON (E.C.) et RUSSEL M.H.) : The cure of HODGKIN's disease Brit. Med. J., I, 1704, 1963.

- EASSON (E) : Maladie de Hodgkin - Analyse des résultats à long terme - N.R.F., Hémat., 6, 55, 1966.

- FRENKEL, RHODA (S.) : The history of the HODGKIN's disease - U. Michigan Med. Bull., 25, 390, 1959.

- GILBERT (R.) : Radiotherapy in Hodgkin's disease (Malignat granulomatosis) - Am. J. Roentgenol., 41, 198, 1939.

- GODLEE J.N. : Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin - N.R.F. Hémat., 6, 104, 1966.

- HODGKIN (T.) : On some morbid appearances of the absobent glands and spleen - Trans. Roy. Med. Chir. Soc. Glasgow, 17, 68, 1832.

- JACKSON (H.) et PARKER (F.) : Hodgkin's disease and allied disorders. Oxford University Press - Edit. N.Y., 1947.

- JELLIFFE (A.M.) : Le rôle de la chimiothérapie dans les longues survies de la maladie de Hodgkin - N.R.F. Hémat., 6, 142, 1966.

- JELLIFFE (A.M.) et THOMSON (A.D.) : Prognosis in HODGKIN's disease - Brit. J. Cancer, 9, 21, 1955.

- KAPLAN (H.S.), BAGSHAW (M.A.) et ROSENBERG (S.A.) : Présentation du protocole d'essais radiothérapiques des lymphomes malins de l'Université de Stanford - N.R.F. Hémat., 4, 95, 1964.

- KAPLAN (H.S.) : Radiothérapie de la maladie de Hodgkin à la Stanford University School of Medicine - Resultats lointains - N.R.F. Hémat., 6, 73, 1966.

- KUNDRAT (H.) : Ueber Lymphosarkomatosis - Wien Klin., Wchnschr. 6, 211, 1883.

- LAUWERS (L.) et DANCOT (H.) : Relation entre le degré d'activité de la maladie de Hodgkin au cours des cinq premières années et le devenir des malades survivants à cinq ans - N.R.F. Hémat., 6, 98, 1966.

- LAMOTTE-BARRILLON (S.), BOIRON (M.), JACQUILLAT (C.) et BERNARD (Jean) : Réflexions sur les différents modes de classement de la maladie de Hodgkin - Rôle des signes évolutifs - Apport de la lymphographie - N.R.F. Hémat., 6, 23, 1966.

- LEE (B.J.) : Intérêt de la lymphographie dans la maladie de Hodgkin - N.R.F. Hémat., 6, 47, 1966.

- LANGCOPE (W.T.) : On the pathological histology of Hodgkin's disease - Bull. Ayer Clin. Lab., Pennsylvanie, Hospital, N° I, I903.

- LUKES (R.J.), BUTLER (J.) et HICKS (Ethel B.) : Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique - N.R.F. Hémat., 6, I5, I966.

- LUKES (R.), COMPEL (C.) et NEZELOF (C.) : Le diagnostic histopathologique de la maladie de Hodgkin - Analyse préliminaire d'une étude conduite à l'aveugle sur 395 observations par 3 pathologistes de nationalité différente - N.R.F. Hémat., 6, II, I966.

- PAPILLON (J.), CROIZAT (P.), REVOL (L.), CHASSARD (J.L.), FEROLDI (J.), CONTAMIN (A.) et DUTOU (L.) : Les survies de plus de IO ans dans la maladie de Hodgkin - N.R.F. Hémat., 6, 79, I966.

- PATERSON (E.) : Evaluation of chemotherapie compounds in the reticuloses - Brit. J. Cancer, I2, 332, I958.

- PETERS (M.V.) : Study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically - Am. J. Roentgenol., 63, 299, I950.

- PETERS (M.V.) et MIDDLEMISS (K.C.H.) : A study of Hodgkin's disease treated by irradiation - Am. J. Roentgenol. 79, II4, I958.

- PIEMONTE (Mauro) : Considérations sur le plan de la chimiothérapie - N.R.F. Hémat., 6, I07, I966.

- RATTI (A.) et CHIAPPA (S.) : La lymphographie au lipiodol radio-actif dans la maladie de Hodgkin - N.R.F. Hémat. 6, I55, I966.

- REED (D.) : On the pathological changes in Hodgkin's disease - John Hopkins Hosp. Rep., IO, I33, I902.

- TUBIANA (M.), RAMBERT (P.), LAUGIER (A.) et LALANNE (C.M.) : Les irradiations étendues dans la maladie de Hodgkin N.R.F. Hémat., 6, I64, I966.

- WINKEL (K.) et BECKER (J.) : Le traitement des adénopathies hodgkiniennes par les électrons de 6 à I5 mV - N.R.F. Hémat., 6, I50, I966.

- BERNARD (Jean) : Les adénopathies cervicales des hémopathies malignes - Revue du praticien, I5, 2935, I965.

- DUHAMEL (G.) : Existe-t-il des formes "bénignes" de la maladie de Hodgkin - Concours Médical. IO-IV-I965 - Dossier E.U.P., n° 28.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V[e] -
ODÉ 58-90